

متابولیسم اسیدهای آمینه و پروتئینها

مقدمه:

اسیدهای آمینه سه نقش مهم را در متابولیسم بر عهده دارند:

(۱) سوپرسترای لازم جهت سنتز پروتئین هستند.

(۲) نیتروژن را جهت سنتز سایر ترکیبات نیتروژن دار در اختیار می گذارند.

(۳) به عنوان یک ماده سوختی کاتابولیزه شده و انرژی تولید می کنند، که علت آن قابلیت تبدیل این ترکیبات به پیش سازهایی برای تولید کربوهیدراتها و لیپیدها می باشد. به همین علت و بر این اساس اسیدهای آمینه را می توان به سه گروه تقسیم نمود:

■ **اسیدهای آمینه گلوکوژنیک:** اسیدهای آمینه ای که پس از کاتابولیزه شدن تبدیل به **پیروهوات** یا یکی از ترکیبات واسطه ای چرخه کربس (α -کتوگلوئارات، سوکسینیل کو A، فومارات و ایزوالواستات) که همگی قابلیت تبدیل شدن به کربوهیدرات را دارند، گردند، اسیدهای آمینه گلوکوژنیک نامیده می شوند.

■ **اسیدهای آمینه کتوژنیک:** اسیدهای آمینه ای که پس از کاتابولیزه شدن تنها تبدیل به **استیل کو A** (پیش ساز چربیها) گردند

■ **اسیدهای آمینه گلوکوژنیک و کتوژنیک:** اسیدهای آمینه ای هستند هم قابلیت تولید قند و هم چربی را دارند (جدول زیر).

| | Glucogenic | Glucogenic and Ketogenic | Ketogenic |
|--------------|--|---|-------------------|
| Nonessential | Alanine Asparagine Aspartate Cysteine Glutamate Glutamine Glycine Proline Serine | Tyrosine | |
| Essential | Arginine Histidine Methionine Threonine Valine | Isoleucine Phenylalanine Tryptophan | Leucine Lysine |

از آنجایی که اسیدهای آمینه منبع اصلی نیتروژن برای راههای آنابولیک می باشند، برای انجام متابولیسم باید بطور دائم در دسترس باشند. به هر حال برخلاف کربوهیدراتها و لیپیدها، اسیدهای آمینه نمی توانند جهت مصارف آینده ذخیره شوند، بنابراین باید بطور منظم از طریق رژیم غذایی تامین شوند.

منابع تامین اسیدهای آمینه در بدن:

۱. پروتئولیز پروتئینهای غذایی

پروتئینهای غذایی با همکاری پروتئازهای گوارشی و محیط مناسب (اسیدی معده و قلیایی روده) به اسیدهای آمینه تجزیه می شوند. پپسین به شکل پپسینوژن از سلولهای اصلی معده ترشح شده و در pH اسیدی معده و یا به طریق اتوکاتالیتیک (توسط خود پپسین) به شکل فعال تبدیل می گردد. تریپسین، کیموتریپسین، الاستاز و کربوکسی پپتیدازها نیز به شکل غیرفعال توسط پانکراس بداخل روده ترشح میگردند. تبدیل تریپسینوژن به تریپسین توسط آنتروپتیداز (آنتروکیناز) مخاط دوازدهه و یا بطریق اتوکاتالیتیک (توسط خود تریپسین) صورت گرفته و سپس تریپسین سبب فعال سازی کیموتریپسینوژن، پروالاستاز و پروکربوکسی پپتیدازها می گردد. آمینوپپتیدازها در سطح مجرای سلولهای اپتلیال روده و دی پپتیدازها در داخل این سلولها وجود دارند. عمل دی پپتیدازها هیدرولیز دی پپتیدها و تبدیل آنها به اسیدهای آمینه آزاد می باشد، به همین علت پس از هر وعده غذایی حاوی پروتئین تنها اسیدهای آمینه آزاد در سیاهرگ باب دیده می شود.

استثناء: روده جنین یا نوزاد قادر به جذب بعضی از پروتئینها بصورت دست نخورده (مانند: ایمونوگلوبولینها) می باشد که البته نوزادان خیلی سریع (تقریباً پس از ۴۸ ساعت از زمان تولد) این توانایی را از دست می دهند.

مکانیسمهای انتقال اسیدهای آمینه از مجرای روده به گردش خون احتمالاً مشابه جذب گلوکز می باشد. سیستمهای مختلفی برای جذب L-آمینواسیدها و پپتیدهای کوچک وجود دارد. برخی از سیستمهای مهم انتقال اسیدهای آمینه که بصورت فعال عمل می نمایند در زیر آورده شده است. هر

یک از سیستمها اسید آمینه‌ای را انتقال می‌دهند که از لحاظ ساختاری مشابه باشند. انتقال آمینواسیدها معمولا با انتقال سدیم (Na^+) جفت می‌گردد که در مرحله بعدی و در سمت دیگر سلول پمپ سدیم-پتاسیم ($\text{ATPase-Na}^+-\text{K}^+$)، سدیم را به بیرون منتقل می‌نماید (انتقال فعال ثانویه).

(۱) سیستم انتقالی برای اسیدهای آمینه کوچک خنثی (مانند: Thr, Ser, Ala)

(۲) سیستم انتقالی برای اسیدهای آمینه بزرگ خنثی و اسیدهای آمینه آروماتیک (مانند: Phe, Trp, Tyr, Val, Leu, Ile)

(۳) سیستم انتقالی برای اسیدهای آمینه بازی و سیستین (مانند: Cys, Orn, Lys, Arg)

(۴) سیستم انتقالی برای اسیدهای آمینه اسیدی (مانند: Glu, Asp)

(۵) سیستم انتقالی برای اسیدهای آمینه پرولین (Pro) و گلابسین (Gly)

علاوه بر سیستمهای مذکور، یک سیستم وابسته به گلاتیون نیز برای جذب اسیدهای آمینه و برخی از پپتیدهای کوچک دیگر شرح داده شده است. این سیستم با کمک یک آنزیم متصل به غشاء بنام « γ -گلاتامیل ترانس پپتیداز» یا « γ -گلاتامیل ترانسفراز» و چندین آنزیم دیگر داخل سلولی و در طی یک واکنش چرخه‌ای که به چرخه گاما گلاتامیل معروف است باعث انتقال آمینواسیدها و ... می‌گردد.

انتقال آمینواسیدها از عرض غشاهای سلولی برای جذب گوارشی و بازجذب کلیوی آنها مهم است. در اغلب موارد مکانیسم انتقالی در این دو عضو مشابه بوده و اختلال در یک سیستم انتقال دهنده همراه با هر دو دفع گوارشی و کلیوی یک آمینواسید یا گروهی از آمینواسیدها می‌باشد. از اینرو نتیجه اختلال به صورت آمینواسیدوری و سوء جذب آمینواسید ظاهر می‌یابد.

۲. تخریب پروتئینهای داخلی

روزانه حدود یک درصد از پروتئینهای بدن تجزیه و مجددا سنتز می‌شوند (نوسازی پروتئینی). این نوسازی در بافت عضلانی بیشتر است.

۳. بیوسنتز اسیدهای آمینه

ده اسید آمینه شامل: گلابسین، سرین، سیستین، آلانین، گلاتامات، گلاتامین، آسپارات، آسپاراژین، پرولین و تیروزین به مقادیر کافی قابل سنتز هستند و غیر ضروری نامیده می‌شوند. اسیدهای آمینه آرژنین و هیستیدین نیز قابل سنتز هستند ولی ظرفیت بدن برای سنتز آنها پایین می‌باشد، لذا به عنوان نیمه ضروری در مواقع افزایش نیاز (بچه‌های در حال رشد و خانمهای باردار) باید توسط مواد غذایی تامین گردند. هشت اسید آمینه دیگر ضروری هستند. آمینواسیدهای سیستین و تیروزین از آمینواسیدهای ضروری ایجاد می‌گردند و مابقی آمینواسیدهای غیر ضروری از واسطه‌های آمفیبولیک ساخته می‌گردند.

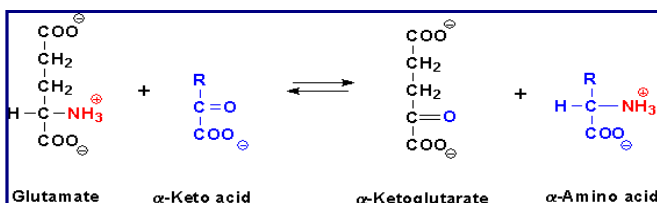
واکنشهای مهم در متابولیسم اسیدهای آمینه

متابولیسم (ساخت و تخریب) آمینواسیدها مستلزم برداشته شدن گروه آمین از آمینواسیدها یا انتقال گروه آمین بر روی واسطه‌های آمفیبولیک و حتی آمینواسیدهای دیگر (جهت تولید آمینواسیدهای جدید) می‌باشد. بنابراین چند نوع واکنش در سلولها برای برداشت گروه آمین وجود دارد:

الف) واکنشهای ترانس آمیناسیون:

در این واکنشها، گروه α -آمین یک آمینواسید به

کربن α یک کتواسید منتقل می‌شود و بدین طریق یک آمینواسید و یک کتواسید جدید بوجود می‌آید. واکنشهای ترانس آمیناسیون توسط آنزیمهای ترانس آمیناز (آمینو ترانسفراز نیز نامیده می‌شوند) مختلفی کاتالیز می‌شوند. مکانیسم عمل کلیه ترانس آمینازها مشابه بوده و کوآنزیم



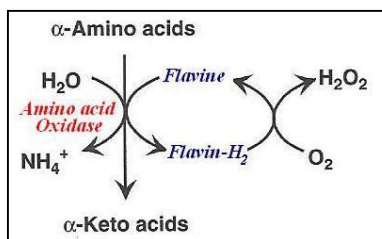
آنها مشتقی از ویتامین B6 یعنی پیریدوکسال فسفات (PLP) می‌باشد. در طی واکنش ترانس آمیناسیون پیریدوکسال فسفات به عنوان یک ماده حد واسطه در انتقال گروه آمین شرکت می‌نماید (شکل ۱-ب). PLP کوآنزیم چندین واکنش دیگر نیز می‌باشد.

توجه: واکنشهای ترانس آمیناسیون فقط مختص گروههای α -آمین نیست. به عنوان مثال گروه δ -آمین مربوط به آمینواسید اورنیتین نیز به سادگی ترنس آمینه می‌شود و گلاتامات γ -سمی آلدئید می‌سازد.

ب) واکنشهای دآمیناسیون:

برحسب نوع واکنش به چند گروه قابل تقسیم هستند:

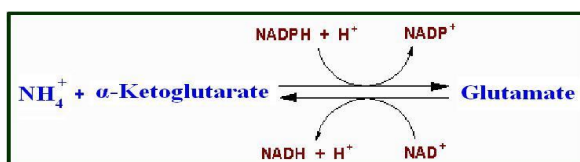
* **دآمیناسیون اکسیداتیو**: اغلب اسیدآمینه گلوتامات در این نوع واکنش شرکت می کند. اسیدهای آمینه دیگر، گروه آمین خود را به α -کتوگلوئارات انتقال داده و گلوتامات تولیدی در این واکنش شرکت می کند. این واکنشها به نوبه خود به دو نوع قابل تقسیم هستند:



(۱) دآمیناسیون اکسیداتیو با مصرف اکسیژن: که مهمترین آنزیمهایی که این نوع واکنش را کاتالیز می کنند عبارتند از (شکل ۲- روبرو):

- **L-آمینواسیداکسیداز**: اکسیدکننده اغلب اسیدهای آمینه (بجز آنهایی که حاوی OH هستند).
- **D-آمینواسید اکسیداز**: اکسیدکننده تمام D-آمینواسیدهای تولیدی توسط باکتریهای روده ای یا موجود در رژیم غذایی و گلايسين.

(۲) دآمیناسیون اکسیداتیو بوسیله آنزیمهای دهیدروژناز: مهمترین آنزیم کاتالیزکننده این واکنش:



- **گلوتامات دهیدروژناز (GDH)**: این آنزیم بیشترین فعالیت را در کبد و کلیه دارد و توسط ADP و GTP فعال و توسط ATP و GTP و NADH مهار می شود. این آنزیم به علت اینکه از هردو کوآنزیم $NADP^+$ و NAD^+ استفاده می کند یک آنزیم منحصر به فرد است (شکل ۳- بالا).

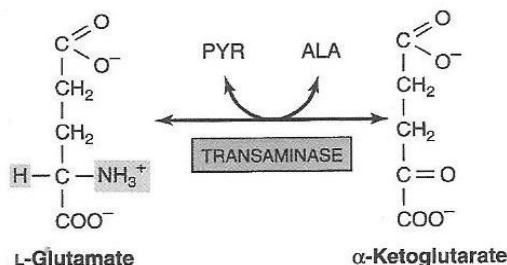
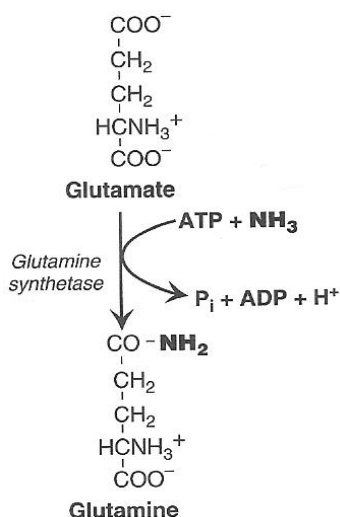
* **دآمیناسیون هیدرولیزی (واکنشهای برداشت گروه آمیدی)**: این نوع واکنش تنها بر روی گلوتامین (Gln) و آسپاراژین (Asn) انجام شده و باعث جدا شدن گروه آمین زنجیره جانبی آنها می گردد.

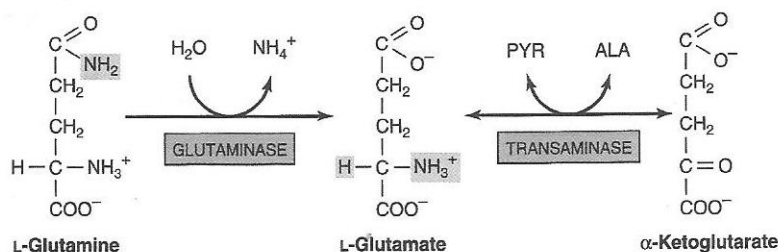
متابولیسم اسیدهای آمینه غیر ضروری

آنزیمهای گلوتامات دهیدروژناز، گلوتامین سنتتاز و ترانس آمینازها نقش محوری در ساخت اسیدهای آمینه دارند. آنها با کمک هم یون آمونیوم معدنی را به نیترژن آلی α -آمین در اسیدهای آمینه مختلف تبدیل می کنند.

(۱) **گلوتامات**: آمیناسیون احیایی α -کتوگلوئارات تحت تاثیر گلوتامات دهیدروژناز (GDH)

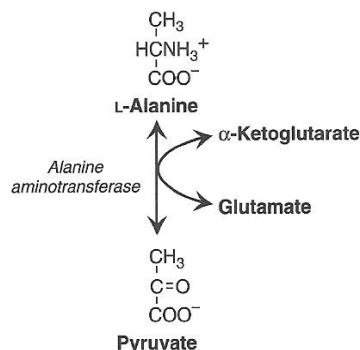
انجام می شود. این واکنش علاوه بر ایجاد L-گلوتامات، یکی از نخستین مراحل کلیدی در ساخت بسیاری از اسیدهای آمینه است. واکنش برگشت هم باعث کاتابولیزه شدن گلوتامات به α -کتوگلوئارات می گردد. همچنین سنتز و تخریب آن توسط آنزیم آمینوترانسفراز با تبدیل شدن آن به α -کتوگلوئارات (و بالعکس) صورت می گیرد (شکل ۳).





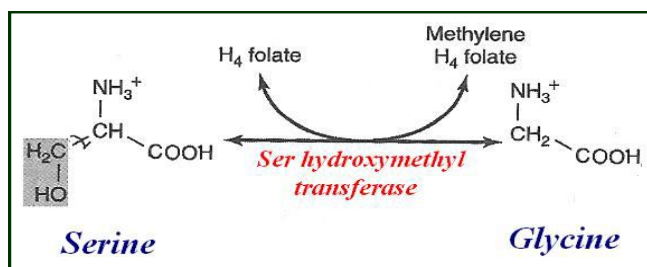
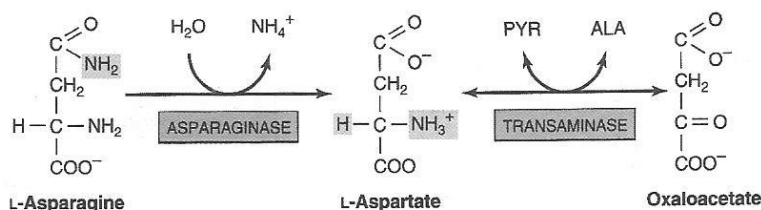
(۲) **گلوتامین:** ساخت آن از گلوتمات به کمک گلوتامین سنتتاز صورت می گیرد. این واکنش یک طرفه می باشد (شکل ۴-۴ روبرو). واکنش در جهت عکس توسط آنزیم دیگری بنام گلوتامیناز باعث کاتابولیزه شدن گلوتامین به گلوتمات می گردد. این واکنش نیز یک طرفه می باشد.

(۳) **آلانین:** از ترانس آمیناسیون پیرووات توسط آنزیم آمینوترانسفراز، آلانین ایجاد می گردد. واکنش برگشت هم باعث کاتابولیزه شدن آلانین به پیرووات می گردد.

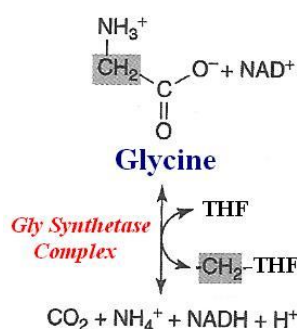


(۴) **آسپارتات:** از ترانس آمیناسیون اگزالواستات، آسپارتات ایجاد می گردد. واکنش برگشت هم باعث کاتابولیزه شدن آسپارتات به اگزالواستات می گردد.

(۵) **آسپاراژین:** ساخت آسپاراژین از آسپارتات به کمک آنزیم آسپاراژین سنتتاز صورت گرفته و شبیه ساخت گلوتامین می باشد با این تفاوت که در اینجا به جای یون آمونیوم آزاد از گلوتمات به عنوان منبع نیتروژن استفاده می گردد. تجزیه آسپاراژین به آسپارتات توسط آنزیم دیگری به نام آسپاراژیناز صورت می گیرد. این دو واکنش نیز یک طرفه می باشد.



(۶) **سرین:** این آمینو اسید از یکی از واسطه های گلیکولیز به نام ۳-فسفوگلیسرآت و همچنین از گلایسین (با کمک آنزیم سرین هیدروکسی متیل ترانسفراز) کبدی می تواند ساخته شود. کاتابولیزه شدن آن نیز از طریق تبدیل شدن آن به گلایسین یا از طریق تبدیل آن به پیرووات صورت می گیرد.



(۷) **گلایسین:** سنتز آن از راه های گوناگون صورت می گیرد. سوسترهایی مانند گلی اگزالات، سرین، گولین و دی اکسید کربن می توانند به گلایسین تبدیل شوند. کاتابولیزه شدن آن نیز از طریق تبدیل آن به سرین و سپس به پیرووات انجام می گیرد. با این حال عقیده بر این است که مسیر اصلی کاتابولیسم گلایسین و سرین، شکستن گلایسین به CO₂، NH₄⁺ باشد.

الف- **گلیسینوری:** اختلالی ناشی از نقص بازجذب در توبولهای کلیه می باشد که در آن دفع روزانه مقادیر زیادی گلایسین در ادرار دیده می شود.

ب- **هیپراگلوری اولیه:** نوعی اختلال متابولیکی ناشی از نقص در کاتابولیسم گلایسین می باشد.

باشد. بنابراین دفع مقادیر زیادی از اگزالات منجر به نفروکلسینوز و عفونت دستگاه ادراری و بدنبال آن هیپرتانسیون و در نهایت مرگ زودهنگام می-گردد.

(۸) **پرولین:** این آمینواسید با کاتابولیزه شدن به گلو تامات تبدیل می گردد. واکنشهای برگشت نیز بطور متقابل باعث ایجاد پرولین از گلو تامات می-گردد.

(۹) **سیستئین:** این اسید آمینه از متیونین و سرین ساخته می شود. تخریب آن نیز از دو مسیر انجام می پذیرد:

۱- مسیر مستقیم اکسیداتیو (سیستئین سولفینات).

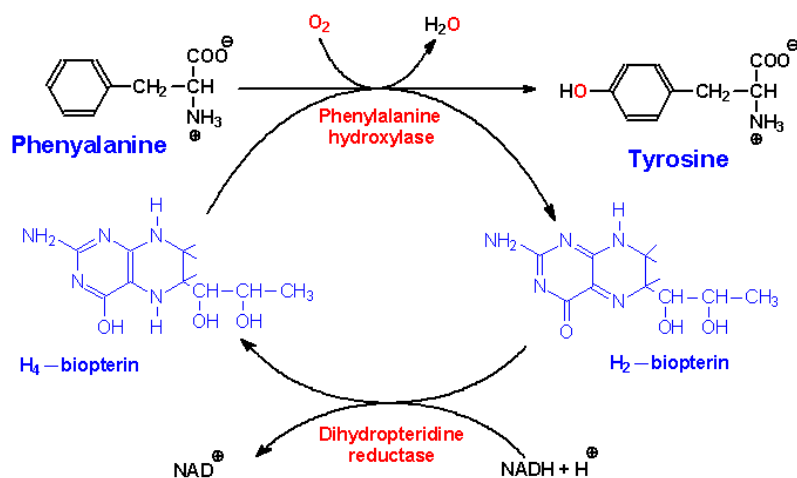
۲- مسیر ترانس آمیناسیون (۳-مرکاپتوپیروات یا تیول پیروات).

همانند نقصهای متابولیکی آمینواسیدهای دیگر ، که عمدتاً نادر می باشند، اختلالات متابولیکی مختلف اما کمیاب در مسیر متابولیسم سیستئین یافت شده است که دو نمونه از مهمترین آنها عبارتند از :

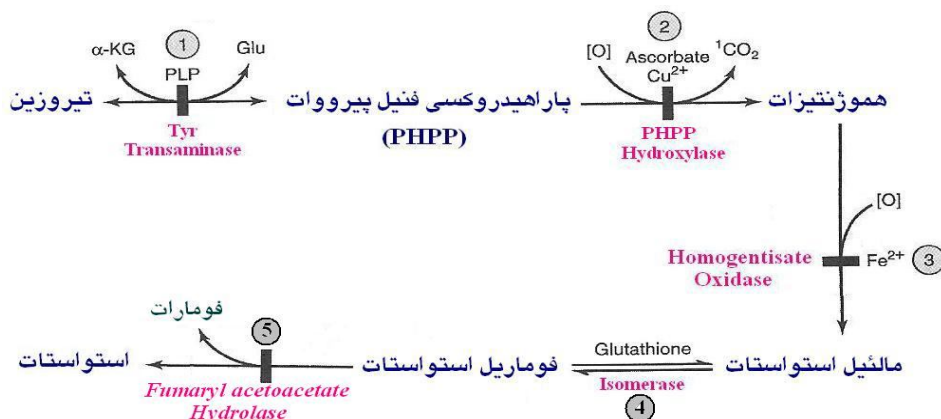
الف- **سیستینوری** (سیستین -لیزینوری): ناشی از نقص در بازجذب کلیوی این اسید آمینه به همراه آمینواسیدهای لیزین ، آرژنین و اورنیتین.

ب- **سیستینور** (بیماری ذخیره ای سیستین): نوعی نقص نادر لیزوزومی که در آن انتقال سیستین مختل شده ، بنابراین بصورت بلورهایی در بافتها رسوب نموده و از جمله منجر به اختلال در اعمال کلیوی می گردد که منجر به مرگ در جوانی می گردد.

(۱۰) **تیروزین:** حاصل تاثیر بر فنیل آلانین می باشد. این واکنش غیرقابل برگشت می باشد، بنابراین فنیل آلانین یک اسید آمینه ضروری محسوب می -گردد. مسیر متابولیسم فنیل آلانین و تیروزین را به صورت زیر می توان نشان داد :



همانگونه که در شکل بالا دیده می شود ، تیروزین به کمک کمپلکس آنزیمی **فنیل آلانین هیدروکسیلاز** و کو آنزیمهای **تترا هیدرو بیوپترین** (BH4) و NADPH به تیروزین تبدیل می گردد و در ادامه تیروزین به صورت زیر کاتابولیزه می گردد :

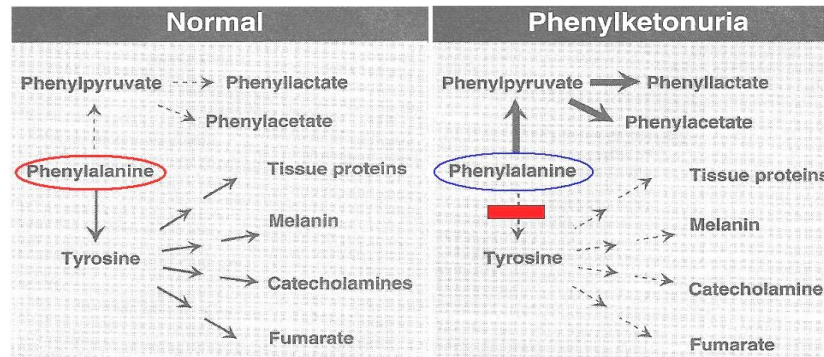


کمپلکسی مشابه با کمپلکس آنزیمی فنیل آلانین هیدروکسیلاز و با همکاری ترا هیدرو بیوپترین در هیدروکسیلاسیون تیروزین به هیدروکسی تیروزین (دوپا) و هیدروکسی تریپتوفان دخالت دارد.

اختلال در هیدروکسیلاسیون فنیل آلانین به تیروزین، بدلیل کمبود آنزیم یا کوآنزیم، سبب تجمع فنیل آلانین و تبدیل آن به فنیل پیرووات، فنیل

استات، فنیل لاکتات و فنیل استیل گلوتامین و دفع ادراری آنها می‌شود. این اختلال را **فنیل کتونوری (PKU)** گویند.

در مسیر کاتابولیسم تیروزین نیز چند نقص آنزیمی شناخته شده است که مهمترین آن نقص در آنزیم هموژنتیزات اکسیژناز (دی اکسیژناز) می‌باشد که منجر به **آلکاپتونوری** می‌گردد.



«اختلالات کاتابولیسم تیروزین»

| نوع اختلال آنزیمی | بیماری |
|-------------------|--|
| ۵ | تیروزینمی نوع I (تیروزینوز) |
| ۱ | تیروزین ترانس آمیناز (سندرم ریچتر - هانهارت) |
| ۲ | تیروزینمی نوع III یا تیروزینمی نوزادان |
| ۳ | آلکاپتونوری [همراه با تیرگی ادرار، تغییر رنگ غضروف (آکرونوز) و آرتریت] |

سرنوشت عامل آمین حاصل از اسیدهای آمینه :

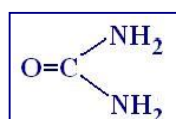
عامل آمین به شکل یون آمونیوم (NH_4^+) برای سلولهای بدن بخصوص سلولهای مغزی سمی است. بنابراین این یونها باید به شکل غیر سمی از بافتهای کاتابولیزه کننده اسیدهای آمینه به کبد (برای تشکیل اوره) و کلیه انتقال یافته تا از بدن دفع گردد. پس سرنوشت آن به طور خلاصه به صورتهای زیر می-باشد:

- تبدیل به گلوتامات به وسیله آنزیم **گلوتامات دهیدروژناز**
- تبدیل به گلوتامین به وسیله آنزیم **گلوتامین سنتتاز**
- تبدیل به اوره

در بافتهای کاتابولیزه کننده، عامل آمین اکثر اسیدهای آمینه طی واکنشهای ترانس آمیناسیون به α -کتوگلوئارات منتقل شده تا تولید α -کتواسید مربوطه و گلوتامات نماید. اسکلت α -کتواسید در مسیرهای اختصاصی کاتابولیزه می گردد (مباحث بالا) و گلوتامات با دریافت دومین عامل آمین از یون آمونیوم طی واکنش گلوتامین سنتتاز، تولید گلوتامین می کند. **گلوتامین** دو یون آمونیوم را به شکل غیر سمی به کبد برده و در آنجا طی واکنشهای گلوتامیناز و L-گلوتامات دهیدروژناز (GDH) آنها را آزاد می کند (شکل...) تا در سنتز اوره شرکت کند.

[**نکته ۱: آلانین** نقش مشابهی در انتقال یون آمونیوم از عضلات به کبد دارد. آلانین پیرووات حاصل از گلیکولیز را به کبد برده (**چرخه گلوکز-آلانین**) تا در سنتز گلوکز شرکت نماید].

[**نکته ۲:** واکنشهای L-آمینواسیداکسیداز و آسپاراژیناز منابع دیگر تامین یون آمونیوم برای سنتز اوره هستند].



چرخه اوره

سنتز اوره در طی پنج واکنش آنزیمی در **کبد** (در دو بخش **میتوکندریایی** و **سیتوزولی**) انجام می گیرد.

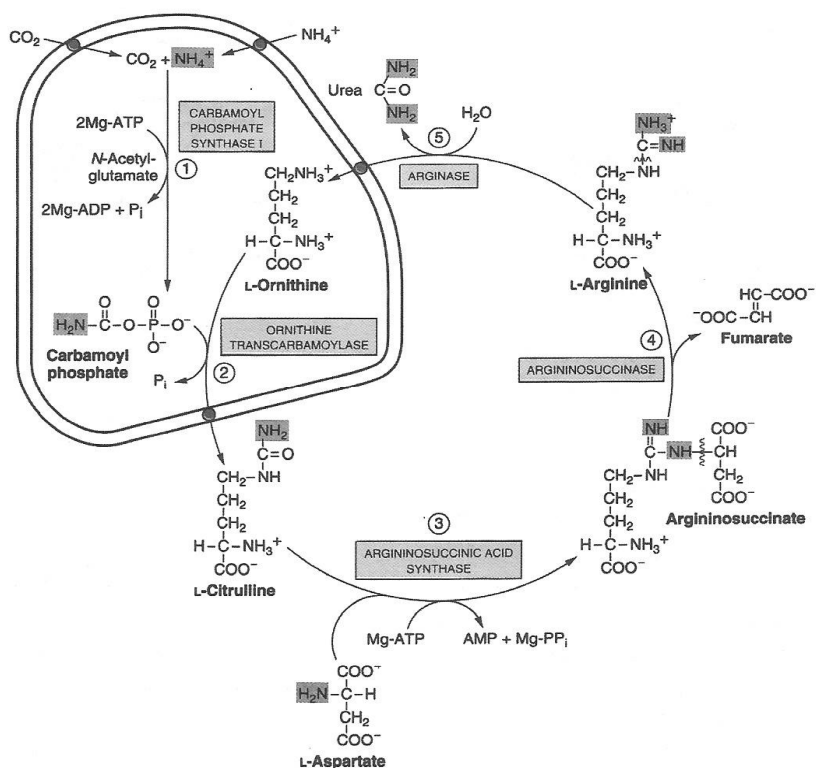
I. به دنبال ترکیب یک یون آمونیوم با یک مولکول CO_2 و مصرف دو مولکول ATP (آزادسازی دو مولکول ADP و یک P_i)، تولید کاربامیل فسفات می شود. آنزیمی که این

عمل را کاتالیز می نماید، **کاربامیل فسفات سنتتاز I (CPS-I)** نامیده می شود.

II. در مرحله دوم انتقال کاربامیل بر روی اورنیتین توسط **اورنیتین ترانس کاربامیلاز (OTC)** منجر به تولید سیترویلین می گردد.

III. در مرحله سوم، اتصال آسپاراتات به سیترویلین و تولید آرژینوسوسکینات توسط **آرژینوسوسکینات سنتتاز** صورت می گیرد که نیاز به هیدرولیز یک مولکول ATP به AMP دارد (مصرف دو پیوند پراترزی).

IV. مرحله چهارم، جداسازی اسکلت کربنی آسپاراتات به شکل فومارات از آرژینوسوسکینات توسط



آرژینوسوکسیناز صورت گرفته و تولید آرژینین می‌نماید.

V. مرحله پنجم، جداسازی اوره از آرژینین توسط آرژیناز انجام می‌گیرد و بنابراین مجدداً اورنیتین تشکیل می‌گردد.

در این مسیر باید به **پنج نکته** توجه نمود:

- واکنش‌های ۲ تا ۵ ایجاد یک چرخه می‌نمایند (اورنیتین مصرفی در واکنش ۲ مجدداً در واکنش ۵ تولید می‌گردد).
- واکنش‌های ۱ و ۲ در میتوکندری و واکنش‌های ۳، ۴ و ۵ در سیتوزول انجام می‌پذیرد. بنابراین اورنیتین تولیدی در واکنش ۵ برای شروع مجدد چرخه به داخل میتوکندری رفته و سیتروآمین حاصل از واکنش ۲ به سیتوزول بر می‌گردد.
- تنظیم این مسیر توسط **N-استیل گلوتامات** انجام می‌گیرد که یک ترکیب فعال‌کننده آنزیم مرحله اول (کاربامیل فسفات سنتتاز I) بوده و توسط آنزیم **N-استیل گلوتامات سنتتاز** و از واکنش بین استیل کوA و گلوتامات ایجاد می‌گردد.
- بنابراین در این مسیر پنج اسید آمینه اورنیتین، سیتروآمین، آرژینوسوکسینات، آرژینین و آسپاراتات نقش دارد و گلوتامات نیز بصورت غیر مستقیم (با تبدیل شدن به **N-استیل گلوتامات**) در این مسیر ایفای نقش می‌نماید.
- یکی از دو عامل آمین اوره به شکل یون آمونیم در اختیار واکنش ۱ قرار داده شده و آسپاراتات تامین‌کننده عامل آمین دوم می‌باشد. فومارات حاصل از آن با هیدراتاسیون تبدیل به ملات و سپس دهیدروژناسیون آن منجر به تولید اگزالواسات می‌گردد. اگزالواسات هم می‌تواند تحت تاثیر آنزیم آسپارات آمینوترانسفراز (AST) و با گرفتن عامل آمین، مجدداً تولید آسپاراتات کند.
- برای سنتز هر ملکول اوره چهار پیوند پرانرژی مصرف می‌شود.

اختلالات متابولیک چرخه اوره:

کلیه اختلالات چرخه اوره، موجب مسمومیت با آمونیاک می‌گردد، ولی وقفه متابولیک در واکنش‌های ۱ و ۲ ایجاد مسمومیت شدیدتر می‌نماید زیرا اگر سیتروآمین ساخته شود، درجاتی از اتصالات کووالانسی آمونیاک به کربن صورت گرفته است. نشانه‌های بالینی مشترک عبارتند از: استفراغ، امتناع از غذاهای پرپروتئین، آتاکسی متناوب، تحریک‌پذیری، خواب‌آلودگی و عقب‌ماندگی ذهنی. استفاده از رژیم غذایی کم‌پروتئین باعث جلوگیری از آسیب وسیع مغزی می‌گردد. مصرف غذا در وعده‌های زیاد و به مقدار کم باعث می‌گردد که آمونیاک خون بطور ناگهانی بالا نرود. تجویز بنزوات و فنیل استات در تمامی موارد می‌تواند مفید باشد که به ترتیب سبب دفع عامل آمین به شکل بنزوئیل گلیسین (هیپورات) و فنیل استیل گلوتامین می‌گردند. تجویز آرژینین می‌تواند در موارد سیتروآلینمی و آرژینوسوکسینیک اسیدوری مفید باشد.

« افتلالات ارثی آنزیمی سنتز اوره »

| نام اختلال | نقص آنزیمی | تغییرات بیوشیمیایی |
|------------------------|---------------------------------|--|
| هیپر آمونمی نوع I | کاربامیل فسفات سنتتاز I (CPS-I) | افزایش آمونیاک در خون |
| هیپر آمونمی نوع II | اورنیتین ترانس کاربامیلاز (OTC) | افزایش آمونیاک و گلوتامین در خون |
| سیتروآلینمی | آرژینوسوکسینات سنتتاز | افزایش سیتروآمین در خون |
| آرژینوسوکسینیک اسیدوری | آرژینوسوکسیناز | افزایش دفع ادراری آرژینوسوکسینات، ایجاد موهای شکننده و چندشاخه |
| هیپر آرژینینمی | آرژیناز | افزایش دفع ادراری آرژینین، لیزین و سیستین |